Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou
Faculté de médecine
Enseignement de la 4ème année de médecine
Pr M. ALLOUDA

07 Décembre 2016

Les lymphomes non Hodgkiniens

I. Définition

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) regroupent un ensemble hétérogène de syndromes lymphoprolifératifs issus des lymphocytes B ou T à différents stades de leurs maturation. On distingue d'une part les lymphomes malins non hodgkiniens agressifs, et d'autres parts les lymphomes dits indolents, d'évolution lente. Tout le système lymphoïde peut être atteint d'emblé ou secondairement : ganglions, rate, tube digestif, poumon, peau…).

II. Epidémiologie

1. Incidence
   L'incidence globale des lymphomes a augmenté de façon importante dans les dernières décennies du XXème siècle. En Algérie, selon une approche épidémiologique des LMNH publiée en 2012, l'incidence moyenne nationale est de 2,24.
2. Age
   L'âge moyen de survenue des lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) est de 63 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme. En Algérie l'âge moyen est de 49 ans.
3. Sexe
   les LMNH sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme.

III Etiologies

L'étiologie est encore largement inconnue. Les facteurs tels que certaines affections génétiques constitutionnelles, l'immunosuppression et quelques infections virales représentent environ 1/3 des cas.

1. **Facteurs familiaux**
   Le rôle de l'hérédité a été confirmé, avec une augmentation de risque de plus de 50% en cas de lymphome malin non hodgkinien chez un apparenté du 1er degré et surtout dans la fratrie.
2. **Affections génétiques**
   L'immunodépression tant congénitale qu'acquise, favorise le développement des lymphomes, notamment liés à l'EBV.
3. **Les virus**
   L'infection par certains virus entraîne un risque de développer plusieurs types de lymphomes (VIH, EBV, Le virus humain du groupe herpès , le virus de l'hépatite C, le virus de l'hépatite B, HTLV1).
4. Bactéries

Helicobacter Pylori (HP) joue un rôle déterminant dans la genèse du lymphome de Malt gastrique.

5. Alimentation et obésité

Des facteurs individuels comme l'obésité et une alimentation riche en viandes, graisses et produits laitiers ont été identifié comme facteurs de risque.

6. **Maladies auto-immunes**

Syndrome de sjogren, lupus érythémateux disséminé, maladie cœliaque sont des facteurs de risques reconnus

7. **L'exposition à certains toxiques** comme à la dioxine, pesticide a été démontrée.

IV Pathogénie

L'origine des lymphomes est multifactorielle et leur développement est la résultante d'une accumulation de plusieurs événements oncologiques. Il existe des facteurs exogènes comme les virus qui jouent un rôle direct ou indirect dans la lymphomagénèse et des facteurs endogènes qui représentent les altérations des gènes cellulaires. La stimulation répétée du récepteur B à l'antigène (BCR) favorisant les remaniements génomiques sont également impliqués dans la lymphomogenèse. En outre, il existe fréquemment des modifications du microenvironnement tumoral par le biais de sécrétions anormales de cytokines participant à la prolifération tumorale.

V. Etude clinique

1. Les signes révélateurs

- La majorité des LNH se présente avec une localisation ganglionnaire.
- Les symptômes B : fièvre > 38°c, amaigrissement de 10% ou plus du poids, sueurs.
- le prurit est rare et non spécifique.
- les masses ganglionnaires profondes (médiastinales ou abdominales) peuvent être révélatrices par les symptômes de compression.
- La maladie peut être révélée par des localisations extra-ganglionnaires isolées ou associées à la présence d'adénopathies.

2. Tableaux cliniques

2.1 Formes ganglionnaires

- Dans 75% des cas la présentation du LNH est ganglionnaire. Dans un tiers des cas les adénopathies sont superficielles uniques ou multiples. Tous les territoires ganglionnaires peuvent être atteints. La taille et la consistance des adénopathies sont variables.
- Il peut aussi s'agir d'adénopathies profondes, médiastinales ou abdominales.

2.2 Formes extra-ganglionnaires

- Le lymphome digestif est le plus fréquent des lymphomes extra ganglionnaires.

- L'atteinte ORL représente la 2ème localisation extra-ganglionnaire des LNH, elle est en général primitive et peut-être associée à des localisations digestives.

- Les localisations cérébrales sont rares, environ 2% des localisations extranodales des lymphomes et 5% des tumeurs cérébrales. Le mode révélateur consiste le plus souvent en un tableau d'hypertension intra crânienne plus, des signes déficitaires, une épilepsie.

- Les autres localisations (pulmonaire, osseuse, rénale, testiculaire, mammaire....) sont relativement rares.

3. Diagnostic positif

3.1 Cytoponction: Diagnostic d'orientation

3.2 Biopsie ganglionnaire et étude anatomopathologique:
La biopsie s'impose même en l'absence d'adénopathies cliniquement perceptibles et peut justifier une biopsie sous contrôle tomodensitométrique ou échographique voire même une laparotomie diagnostique. Le diagnostic positif est anatomopathologique, doit se référer à la classification OMS 2008 qui tient compte de:

- L'architecture (folliculaire ou diffuse de la prolifération).
- De l'immunohistochimie (CD19, CD20 et CD79a positifs démontrent l'origine B des cellules tumorales. Une expression de CD3, CD7 démontrent une origine T).
- Des études cytogénétique et de biologie moléculaire.

VI. Bilan d'extension

Lorsqu'un diagnostic du lymphome a été porté, un bilan d'extension est indispensable pour apprécier l'extension et le retentissement de la maladie en fonction de laquelle se décide en partie le traitement. Il doit comprendre :

- Une évaluation de l'état général du malade : en utilisant soit l'échelle de Karnofski ou l'échelle proposée par l' « Eastern cooparative oncology group » (tableau I), la recherche de symptômes B et un examen clinique complet.
- Un bilan radiologique comportant au minimum une radiographie thoracique, un scanner thoracique, abdominal et pelvien.
- Le TEP scan: est fortement recommandé dans le bilan initial de certains LNH notamment le lymphome diffus à grandes cellules B, afin de mieux évaluer l'extension de la maladie et de faciliter l'exploration de fin de traitement.
- Une biopsie médullaire et une évaluation de la fonction hépatique.
- Une ponction lombaire avec un examen cytologique du LCR est parfois réalisée dans les lymphomes agressifs.
- Certains éléments biologiques ont une importance pronostique fondamentale dans les lymphomes malins non hodgkiniens : LDH sérique et béta-2 microglobuline dont l'élévation constitue des facteurs pronostiques péjoratifs important; taux d'albumine, dont la baisse significative constitue également un facteur pronostique péjoratif.

Au terme du bilan d'extension la maladie doit être classée selon la classification d'Ann Arbor (tab I MdH).

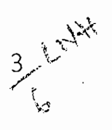


Tableau 1 : Echelle d'activité de l'« Eastern Coopérative Oncology Group »

0	Absence de symptômes.
1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale.
2	Sujet alité moins de 50% de la journée.
3	Sujet alité plus de 50% de la journée.
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens.

VII. Classifications anatomopathologiques

On distingue plusieurs catégories de lymphomes non hodgkiniens. A chaque entité est souvent associée une présentation clinique particulière et une certaine évolutivité (lymphomes indolents, lymphomes agressifs...).

1. Les LNH de phénotype B

Ils représentent 85 à 90% des LNH.

1.1 Les lymphomes B agressifs (35 -40% des LNH):

- **les lymphomes diffus à grandes cellules B**
  Ils sont les plus fréquents des lymphomes (environ 35%). Ils peuvent se présenter comme des maladies ganglionnaires ou extra-ganglionnaires, localisées ou disséminées, chez des patients de tout âge.
- **les lymphomes de type Burkitt**
  Ils sont rares chez l'adulte (1% des cas environ) mais très proliférant. La prise en charge et le traitement sont des urgences thérapeutiques.
- **Les lymphomes à cellules du manteau**
  Le pronostic des lymphomes du manteau est particulièrement sombre.

1.2 Les lymphomes indolents

1.2.1 Les lymphomes **folliculaires** (20 à 25% des LNH)

La prolifération envahit le ganglion sous forme de follicules tumoraux. La présentation est essentiellement ganglionnaire, et l'évolution est lente pendant plusieurs années. Ils sont caractérisés par la translocation t (14;18)(q32;q21). Le pronostic initial est favorable, mais la guérison définitive est difficile à obtenir.

1.2.2 Les **autres lymphomes B à petites cellules** (20 à 25%)

- **Les lymphomes de MALT** (5 -10%): ce sont des lymphomes à petits lymphocytes B se développant aux dépens du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT en anglais). Ils touchent préférentiellement le tube digestif (estomac), le poumon, la thyroïde, l'orbite, la peau,...
- **Les lymphomes lymphocytiques** (5 -10%) : correspondent à la présence de petits lymphocytes dans les ganglions, semblables à ceux que l'on rencontre dans le sang et la moelle de sujets atteints de leucémie lymphoïde chronique.
- **Les lymphomes de la zone marginale**
  Correspondent à d'autres entités ganglionnaires, avec parfois atteinte sanguine, splénique et médullaire.

2. Les lymphomes de phénotype T (10% environ)

La présentation clinique est souvent ganglionnaire avec fièvre et altération de l'état général. Le pronostic est plus sévère que les lymphomes B.

VIII. Facteurs pronostiques

En dehors du type histologique du lymphome (lymphome indolents, lymphomes agressifs) de nombreux paramètres cliniques, biologiques ou moléculaires permettent de classer les patients en groupes de risques homogènes.

Dans les LNH agressifs, les principaux critères pronostiques sont :
- Le taux de LDH élevé.
- l'état général du patient (échelle de performance statu ou index d'activité) ≥ 2,
- Un stade III ou IV,
- Un âge supérieur à 60 ans,
- la présence de plus d'une localisation extra-ganglionnaire,

D'autres facteurs pronostiques identifiés dans les LF sont : l'existence d'une anémie, l'élévation de la béta2-microglobuline, la baisse de l'albumine ou de l'hémoglobine, la présence d'une masse tumorale supérieure à 7 centimètres, le nombre d'aires ganglionnaires atteintes. la présence d'une atteinte médullaire.

IX Le traitement

1. Buts

- 0btenir une rémission complète
- Prolonger la survie (lymphomes indolents)
- Obtenir une guérison (lymphomes agressifs).

2. Armes

2.1 Traitement symptomatique

- Hyperhydratation per os ou IV (3L/m^2/24h).
- Anti émétisants.
- Produits sanguins pour lutter contre les effets secondaires de la chimiothérapie (Culots globulaires, plaquettes, albumine en cas hypoalbuminémie).
- Contraception.

2.2 Chimiothérapie

Plusieurs drogues sont efficaces dans les LNH.
Cyclophosphamides, Adriamycine , Oncovin, Etoposide, cisplatine, cytarabine, bleomycine,fludarabine, chlorambucil, Gemcitabine....

2.3 Immunothérapie : Anticorps monoclonaux

L'intérêt des anticorps monoclonaux dans le traitement des LNH a été démontré. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti CD20 de type Ig G1 kappa. Il se lie par sa région variable d'origine murine spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 localisé à la surface des lymphocytes B matures.

2.4 Immunochimiothérapie

L'association du rituximab à une chimiothérapie est le standard actuel dans le traitement des LNH B.

2.5 Radiothérapie

Elle peut être indiquée dans les stades localisée des LNH avec une forte masse tumorale.

2.6 Autogreffe

Réalisée après un conditionnement chez un patient en RC ou RIC > 50% dans les LNH avec un index pronostique élevé et en cas de rechute.

3. Indications

Le traitement dépend des critères de gravité et de l'histologie.

3.1 Lymphomes de bas grade

- Abstention thérapeutique si faible masse tumorale.
- Radiothérapie localisée dans les stades I et II

- Monochimiothérapie (Chlorambucil ou Endoxan)
- Plychimiothérapic associée au rituximab
  - R COP (Rituximab, cyclophosphamide, oncovin, prednisone)
  - R CHOP (Rituximab, cyclophosphamid, adriamycine, oncovin, prednisone)
  - RFC (Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide)

3.2 Lymphomes agressifs

- **Lymphome diffus à grandes cellules B** → R CHOP est l'association la plus utilisée.
- **Lymphome de Burkitt** →chimiothérapie intensive + Prévention neuro-méningée par MTX intrathécal.
- **Formes avec critères de gravité** : Traitement intensif avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement par polychimiothérapie.

4. Résultats

- 1) **Les lymphomes de bas grade :** Peu de RC mais longues survies en RIC > 10 ans
- **2) Les lymphomes de haut grade (agressifs) :**
  - 50 à 75 % de **RC**
  - **survie sans maladie** à 5 ans = 40 % à 70 %
- 3) les **meilleurs résultats:** Lymphome de Burkitt , >95% de guérison. notamment chez l'enfant.